

Auslösung der Keratitis anaphylactica
durch der
Artspezifität beraubte Seren

von

ELLEN PETERS

Aus der Augenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. W. Rohrschneider

Auslösung der Keratitis anaphylactica
durch der Artspezifität beraubte Seren.



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin,
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ellen P e t e r s

aus

D u i s b u r g

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der
Universität München

Referent: Privatdozent Dr. med. H.-J. Merté

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Rohrschneider

Dekan: Prof. Dr. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 14.5.1959

Inhaltsverzeichnis

- I Einleitung
- II Problemstellung
- III Eigene Versuche
 - a) Versuchsmethodik
 - b) Versuchsprotokolle
 - c) Versuchsergebnisse
- IV Diskussion
- V Zusammenfassung
- VI Literatur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555221_0013

Einleitung

Der Begriff "A n a p h y l a x i e" wurde 1902 von Charles RICHT⁶ geprägt, als Schutzlosigkeit interpretiert und in Gegensatz zur "P h y l a x i e" - dh. Schutzwirkung gesetzt.

Von BEHRING⁶ kann als Vorläufer der modernen Anaphylaxielehre bezeichnet werden. Er konnte bei Pferden, die zur Herstellung von antitoxischen Heilseren verwendet wurden, erkennen, daß diese zuweilen statt einer Immunität, also Feiung, eine spezifische Steigerung der Empfindlichkeit den entsprechenden Toxinen gegenüber zeigten. Dieses eigenartige Verhalten konnte bis zur Begriffsprägung durch Charles RICHT nicht völlig geklärt werden.

Die theoretische Deutung der Anaphylaxie war nämlich lange Zeit mit großen Schwierigkeiten verbunden. Es handelt sich dabei um ein Phänomen, das anfänglich in seiner Erscheinung in striktem Gegensatz zu allen bisher bekannten Immunitätsvorgängen zu stehen schien. In den Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Immunität scheinen auch bei oberflächlicher Betrachtung ausgesprochene Gegensätzlichkeiten zu herrschen. Auf der einen Seite verleihen das Überstehen einer Krankheit oder die künstliche Bakterien-

zufuhr durch Antikörperbildung eine Widerstandsfähigkeit und Schutz, dh. Immunität gegen giftige Krankheitserreger. Auf der anderen Seite aber finden wir die Tatsache, daß unter gewissen Versuchsbedingungen ein Tier bei parenteraler Zufuhr eines an sich ungiftigen Eiweißkörpers in kurzer Zeit und unter akuten Symptomen sterben kann. So ist es zu verstehen, daß man Anaphylaxie und Immunität als Gegensätze auffaßte. Und doch sind Anaphylaxie und Immunität nur durch die quantitativen Verhältnisse bedingte verschiedenartige Erscheinungsformen eines an sich einheitlichen Vorganges.

Wichtig ist zu betonen, daß nur Eiweißkörper einen anaphylaktischen Zustand auslösen können. Diese Eiweißkörper müssen, um anaphylaktogen zu wirken, direkt in die Blutbahn gelangen. Sie werden schon im Blut, oder, was wahrscheinlicher ist, in den Zellen, an deren Protoplasma sie gebunden werden langsam verändert. Dort werden sie zu Stoffen umgebaut, die den anaphylaktischen Zustand verursachen. Bei peroraler Zufuhr wirken diese körperfremden Eiweißstoffe nicht mehr als Anaphylaktogene, weil sie durch Fermente des Magen-Darmtractus zu normalen Verdauungsprodukten, die nicht mehr körperfremd sind, umgewandelt werden.

Werden einem Versuchstier auf dem direkten Blutweg, dh. parenteral unter Umgehung des Tractus intestinalis, also subcutan, intraperitoneal, intracardial, intravenös oder auch intraocular eiweißartige Stoffe zugeführt, so kommt es, wie vorhin erwähnt, unter Umständen statt zur erwarteten Immunität gegen das betreffende Antigen, zu einer andersartigen Reaktion, zur Anaphylaxie. Das heißt, die Tiere erkranken auf eine zweite Injektion desselben Antigens hin, anstatt, wie es zu erwarten wäre, die Reinjektion ohne Erscheinungen zu überstehen. Ja, zuweilen kommt es sogar ziemlich rasch zu tödlichen Reaktionen.

Um ein anaphylaktisches Zustandsbild auszulösen, ist in der Regel die zweimalige Zufuhr des gleichen Antigens erforderlich. Durch die erste Injektion wird der Organismus nach Ablauf einer Latenzzeit, die wir Inkubationszeit nennen, in den Zustand der Sensibilisierung versetzt. Während dieser Zeit verhält sich das Versuchstier völlig normal. Das anaphylaktische Krankheitsbild tritt erst nach Reinjektion der gleichen Substanz in Erscheinung, wobei das Tier unter den Symptomen des anaphylaktischen Schocks erkrankt. Dieser anaphylaktische Schock äußert sich in: Blutdrucksenkung, Temperatursturz, allgemeine Krämpfe, starke Dyspnoe, Muskelschwäche etc. .

Die Anaphylaxie kann man also als einen Zustand definieren, bei dem der Organismus, nach Ablauf einer gewissen Inkubationszeit, sensibilisiert wird und bei nochmaliger Einbringung des gleichen Antigens krankhafte Erscheinungen zeigt.

ARTHUS² konnte 1913 neben diese Erscheinungen der allgemeinen Anaphylaxie, das Phänomen einer lokalen Anaphylaxie stellen. Seine Versuche zeigten, daß Kaninchen, die auf eine einmalige intraperitoneale, subcutane oder intravenöse Injektion von Pferdeserum nicht reagierten, bei wiederholten Injektionen als Zeichen einer lokalen Anaphylaxie an der Applikationsstelle schwere Nekrosen zeigten. Diese Erscheinungen wurden nach ihrem Entdecker als "Arthusphänomen" bezeichnet.

Auch für die Augenheilkunde wurde die Anaphylaxie zu einer äußerst wichtigen Entdeckung. Es gelingt nämlich bei örtlicher Anwendung eines Antigens am Auge eines spezifisch sensibilisierten Tieres, lokale Manifestationen in Form von örtlichen Schädigungen und Entzündungsercheinungen hervorzurufen.

WESSELY²⁵ berichtete 1911, daß es ihm gelungen sei, an der Hornhaut von Kaninchen eine lokale Anaphylaxie zu

erzeugen. Diese lokale Anaphylaxie an der Cornea stellt den Sonderfall eines Arthusphänomens dar. Die Versuche und Ergebnisse WESSELYs wurden von SZILY²² und ARISAWA²² bestätigt.

WESSELY injizierte bei seinen Versuchstieren inaktiviertes, dh. auf 56° erhitztes Rinder- oder Pferdeserum in die Hornhaut von Kaninchen. Nach einer durch die Serumquaddel bedingten, vorübergehenden Trübung wurde das Auge der Tiere innerhalb 24 - 48 Stunden wieder reizfrei und völlig klar. So blieb es auch bis zum 12. bzw. 14. Tag. Nach dieser Zeit begann sich eine Injektion der Bulbusgefäße zu zeigen. Es traten diffuse Trübungen in der Hornhaut auf, die vom Limbus kommend zur Mitte der Cornea fortschritten und an Dichte täglich zunahmen. Eine zunehmende Vaskularisation der Hornhaut war nachzuweisen. Auch die Iris beteiligte sich in Form einer exsudativen Entzündung. Nach weiteren Tagen verschwanden diese Erscheinungen wieder.

Diese Symptome ergeben das Bild eines anaphylaktischen Zustandes, der der am Auge des Menschen spontan auftretenden Keratitis parenchymatosa sehr ähnelt. Für diese anaphylaktischen Erscheinungen wurde von LÖWENSTEIN⁶ die Bezeichnung "Keratitis anaphylactica" geprägt. Diese Hornhautentzündung

ist nach der Beschreibung des genannten Autors durch eine starke, düsterrote Gefäßinjektion des Bulbus, diffuse Trübung des Hornhautparenchyms, dichte Vaskularisation und heftige Schmerzhaftigkeit gekennzeichnet.

Dieses Phänomen, das also - analog der Serumkrankheit des Menschen - nach der e i n m a l i g e n Injektion eines Antigens auftritt, wurde von WESSELY folgendermassen gedeutet:

Auf die einmalige intracorneale Injektion hin, die als Antigen wirkt, bildet der Organismus Antikörper. Infolge des sehr trägen Stoffwechsels der Hornhaut wird das injizierte, artfremde Serum nur langsam resorbiert. Die inzwischen gebildeten Antikörper reagieren nun mit dem in der Cornea noch vorhandenen - weil nicht ganz resorbierten - Serum im Sinne einer Antigen-Antikörperreaktion.

So wird verständlich, daß schon nach einer e i n m a l i g e n Injektion von artfremden Serum anaphylaktische Erscheinungen auftreten können. Das Ausbleiben anaphylaktischer Symptome andererseits spricht aber nicht unbedingt für eine fehlerhafte Technik bei Ausführung der Versuche oder das Fehlen der Antigeneigenschaft der verwendeten Seren. Unter gewissen Umständen nämlich ist dies

auf eine mangelnde Antikörperbildung oder, was wahrscheinlicher ist, auf ein zu geringes Antigendepot in der Cornea zurückzuführen. Im letzteren Falle ist das Fehlen anaphylaktischer Erscheinungen so zu erklären, daß fast die gesamte injizierte Substanz resorbiert wurde, sodaß die während der Inkubationszeit reichlich gebildeten Antikörper nicht mehr genügend Antigen vorfinden, mit dem sie unter anaphylaktischen Symptomen reagieren könnten.

Diese Deutung des Phänomens als anaphylaktisches Zustandsbild wurde von WESSELY durch folgende Versuche bewiesen:

Zeigten die Versuchstiere auf die Erstinjektion keine anaphylaktische Reaktion, so wurde ihnen dieselbe Serummenge in das gleiche Auge reinjiziert. Es kam dann schon nach Ablauf von 24 Stunden zu einer sehr stürmischen Reaktion. Den gleichen Vorgang sah WESSELY auch dann, wenn er zu dem Zeitpunkt, zu dem sich die ersten Anzeichen einer Reaktion auf die Erstinjektion bemerkbar machten, die gleiche Serummenge in das andere Auge injizierte. Beim zweitinjizierten Auge gelangt nämlich die gesamte Serummenge zur Wirkung, während beim erstinjizierten Auge bis zum Eintritt der Allergie bereits ein größerer Teil des injizierten Serums resorbiert worden ist.

Diese anaphylaktischen Vorgänge an der Hornhaut von Kaninchen werden nach ihrem Entdecker als "WESSELYsches Phänomen" bezeichnet.

Alle diese Untersuchungen WESSELYs wurden mit inaktiviertem Rinder- und Pferdeserum durchgeführt. Gelegentlich angestellte Versuche mit manchen anderen artfremden Seren ergaben keine anaphylaktischen Reaktionen. Daraus resultierte nun die Meinung, daß nicht alle artfremden Seren zur Auslösung eines anaphylaktischen Zustandsbildes geeignet seien. Es ergab sich die Frage: Welche Seren, außer Rinder- und Pferdeserum, können eine Anaphylaxie an der Hornhaut auslösen?

Auf Anregung von MERTÉ¹³ stellte STIMPFL²¹ systematische Untersuchungen an Kaninchen mit inaktivierten Seren verschiedenster Tiere aus der Klasse der Säugetiere, Reptilien, Vögel, Amphibien und Fische an. Seine Versuchsergebnisse zeigten, daß all diese Seren imstande waren, eine typische Keratitis anaphylactica an der Cornea der Versuchstiere hervorzurufen.

MERTÉ konnte außerdem in einer Versuchsreihe nachweisen, daß außer Seren, auch andere artfremde Eiweißstoffe, bei Injektion in die Cornea, zu einem anaphylaktischen Zustandsbild führen können. Er injizierte nämlich Kaninchen intra-

corneal zermahlenes, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmtes Rinderhornhautstroma und sah an den Versuchstieren die typischen anaphylaktischen Symptome. Dasselbe war der Fall, wenn er das Hornhautstroma nach einer von LANDSTEINER und JABLONS¹⁰ für Seren angegebenen und von ihm für Hornhautgewebe modifizierten Methode denaturierte.

Problemstellung

Um das Phänomen der Anaphylaxie an der Hornhaut näher zu untersuchen, schien uns auch die Frage wissenswert, inwiefern die A r t s p e z i f i t ä t der Seren einen Einfluß auf die anaphylaktischen Vorgänge am Auge hat.

Wir führten daher unsere Versuche mit Seren durch, die ihre Artspezifität durch Behandlung nach der erwähnten Methode von LANDSTEINER und JABLONS, auf die wir in der Versuchsmethodik näher eingehen werden, verloren haben. LANDSTEINER und JABLONS benutzten diese Methode um die Bildung von Antikörpern gegen verändertes arteigenes Serumeiweiß nachzuweisen; und zwar injizierten sie das vorbehandelte Kaninchenserum Kaninchen intraperitoneal.

Der Verlust der Artspezifität ist nach den genannten

Autoren folgendermaßen zu verstehen:

Wird einem Versuchstier beispielsweise denaturiertes Rinderserum injiziert und wird zur Reinjektion nicht denaturiertes, sondern natives Rinderserum verwendet, so zeigt das Tier keinerlei anaphylaktische Erscheinungen. Dies ist auch der Fall, wenn zur Erstinjektion natives und zur Reinjektion denaturiertes Rinderserum Verwendung findet. Anaphylaktische Symptome treten erst dann auf, wenn sowohl zur Erst- als auch zur Reinjektion denaturiertes Serum genommen wird. Es ist weiterhin von Bedeutung, daß bei Erstinjektion von beispielsweise denaturiertem Rinderserum, zur Reinjektion nicht nur denaturiertes Serum vom Rind sondern von verschiedensten anderen Tieren Verwendung finden kann und zu anaphylaktischen Symptomen führt.

Durch die Anwendung dieser von LANDSTEINER und JABLONS angegebenen Methode gelangen diese Seren, um mit OBERMAYER und PICK¹⁴ zu sprechen, in eine "Zustandsspezifität". Darunter versteht man das Verschwinden der Artspezifität sämtlicher Eiweißarten infolge chemischer Beeinflussung oder künstlicher Verdauung. OBERMAYER und PICK glauben, daß durch die Einwirkung gewisser chemischer Reagentien es zu einer Substitution im aromatischen Kern des Eiweißkörpers kommt und daß die Aufhebung der Artspezifität gerade durch solche Substitution bewirkt wird.

Zur Beantwortung der Frage:

"Können Seren verschiedenster Tiere, die ihre Art-spezifität durch Denaturierung verloren haben, anaphylaktische Erscheinungen an der Hornhaut von Kaninchen hervorrufen" dienten die folgenden Untersuchungen.

Eigene Versuche

a) Versuchsmethodik

Wir verwendeten bei unseren Untersuchungen Serum vom Menschen und von folgenden Tieren: Schaf, Rind, Ziege, Hund, Katze, Kaninchen und Taube.

Die Versuche wurden an 25 Kaninchen durchgeführt wobei das jeweilige artfremde Serum denaturiert wurde. Jede Versuchsreihe wurde an 3, in einem Fall an 5 und in einem Fall an 2 Versuchstieren vorgenommen. Die Kaninchen waren alle von mittlerem Gewicht und der gleichen Rasse, sodaß also immer die gleichen Versuchsbedingungen vorlagen. Die Tiere wurden täglich inspiziert.

Unter aseptischen Maßnahmen wurde den Serumspendern Blut entnommen und daraus durch Zentrifugieren das Serum gewonnen. Dieses wurde durch Erhitzen auf 56° inaktiviert. Die Denaturierung wurde nach einer Methode von LANDSTEINER

und JABLONS erreicht, die im Folgenden kurz beschrieben sei:

Das Serum wird mit dem gleichen Volumen käuflichem 35%igem Formalin versetzt und 20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dieser Zeit, wird es mit der 8 fachen Menge 96%igen Alkohols - bezogen auf das Serumvolumen - gefällt, filtriert und auf dem Filter gut mit Alkonol, dann mit 1%iger Kochsalzlösung gewaschen. Dann wird es in der Reibschale verrieben und in die 3 fache Menge Kochsalzlösung - wieder bezogen auf das Serumvolumen - aufgenommen.

Das so behandelte Serum wurde von uns den Versuchstieren appliziert. Nach Anästhesierung der Bulbusoberfläche des Kaninchens mit 2%igem Corneacain, wurde das Präparat injiziert. Der Einstich wurde schräg in der Nähe des Limbus vorgenommen, sodann die Spitze der Kanüle vorsichtig bis etwa zur Mitte der Hornhaut vorgeschoben und die Menge von 0,05 ccm unter geringem Stempeldruck zwischen die Hornhautlamellen injiziert¹. Nach 11 - 24 Tagen wurde, mit Ausnahme von 2 Fällen, dieselbe Serummenge in das gleiche Auge intracorneal reinjiziert.

Für die ganze Immunisierung einer Versuchsreihe wurde das Präparat auf einmal hergestellt, mit 1/4%igem Phenol versetzt und im Kühlschrank aufgehoben.

b) Versuchsprotokolle

1. Versuchsreihe

Serumspender: Rind

Versuchstiere: Kaninchen

Nr.58; Gewicht: 2350 Gr.

Nr.59; Gewicht: 2600 Gr.

Nr.61; Gewicht: 2500 Gr.

- 16.5.57 Nr.58,59,61 rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm denaturiertem Serum
- 17.5.57 Nr.58,59,61 rechtes Auge: noch leichte Trübung der Hornhaut
- 18.5.57 Nr.58,59,61 rechtes Auge: Bulbus reizfrei
- 23.5.57 Nr.59,61 rechtes Auge: conjunctivale Reizung und ciliare Injektion
- 24.5.57 Nr.59,61 rechtes Auge: beginnende Trübung der Cornea, ciliare Injektion ist stärker geworden, exsudative Iritis
- 25.5.57 Nr.59,61 rechtes Auge: beginnende Vaskularisation
- 26.5.57 Nr.59,61 rechtes Auge: die Cornea ist dicht getrübt, die Vaskularisation ist stärker geworden.
- 6.6.57 Nr.59,61 rechtes Auge: es beginnt sich zu normalisieren

Das Tier Nr.58 zeigte keine Reaktion

XXXXXXXXXXXX

2. Versuchsreihe

Serumspender: Schaf

Versuchstiere: Kaninchen

Nr.63; Gewicht: 2600 Gr.

Nr.68; Gewicht: 2600 Gr.

Nr.69; Gewicht: 2450 Gr.

22.5.57	Nr.63,68,69	rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm dematuriertem Serum
23.5.57	Nr.63,68,69	rechtes Auge: noch leichte Trübung der Hornhaut
24.5.57	Nr.63,68,69	rechtes Auge: Bulbus reizfrei
28.5.57	Nr.63,68	rechtes Auge: conjunctivale Reizung und ciliare Injektion, beginnende Irisentzündung
29.5.57	Nr.69	rechtes Auge: conjunctivale Reizung und ciliare Injektion, starke exsudative Iritis
30.5.57	Nr.63,68,69	rechtes Auge: beginnende Trübung der Cornea und stärkere ciliare Injektion
1.6.57	Nr.63,68,69	rechtes Auge: beginnende Vaskularisation
2.6.57	Nr.63,68,69	rechtes Auge: völlige Trübung der Cornea
9.6.57	Nr.63,68,69	rechtes Auge: Trübung und Injektion nehmen ab.

XXXXXXXXXX

5. Versuchsreihe

Serumspender: Ziege

Versuchstiere: Kaninchen

Nr.64; Gewicht: 2700 Gr.

Nr.65; Gewicht: 2650 Gr.

Nr.66; Gewicht: 2600 Gr.

- | | | |
|---------|-------------|---|
| 27.6.57 | Nr.64,65,66 | rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm denaturiertem Serum |
| 28.6.57 | Nr.64,65,66 | rechtes Auge: noch bestehende Trübung der Hornhaut |
| 29.6.57 | Nr.64,65,66 | rechtes Auge: Bulbus reizfrei |
| 3.7.57 | Nr.64 | rechtes Auge: conjunctivale Reizung und ciliare Injektion, beginnende Iritis |
| 4.7.57 | Nr.65,66 | rechtes Auge: conjunctivale Reizung und sehr starke ciliare Injektion, exsudative Entzündung der Iris |
| 5.7.57 | Nr.64,65,66 | rechtes Auge: beginnende Trübung der Hornhaut |
| 6.7.57 | Nr.64,65,66 | rechtes Auge: die Cornea ist dicht getrübt, beginnende Vaskularisation |
| 11.7.57 | Nr.64 | rechtes Auge: Trübung fast verschwunden |
| 12.7.57 | Nr.65,66 | rechtes Auge: nur noch ganz geringe Trübung feststellbar |
| | | rechtes Auge: Reinjektion von 0,05 ccm des denaturierten Serums |
| 13.7.57 | Nr.64,65,66 | rechtes Auge: heftigste Reaktion mit starker conjunctivaler und ciliarer Injektion der Bulbusgefäße, diffuser Hornhauttrübung und beginnender Vaskularisation |
| 21.7.57 | Nr.64,65,66 | rechtes Auge: Bulbus ist fast reizfrei |

XXXXXXXXXXXX

4. Versuchsreihe

Serumspender: Taube	Versuchstiere: Kaninchen	
	Nr.92; Gewicht: 2700 Gr.	
	Nr.94; Gewicht: 2700 Gr.	
	Nr.95; Gewicht: 2550 Gr.	
2.7.57	Nr.92,94,95	rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm denaturiertem Serum
3.7.57	Nr.92,94,95	rechtes Auge: noch leichte Trübung der Hornhaut
4.7.57	Nr.92,94,95	rechtes Auge: Bulbus reizfrei
8.7.57	Nr.94,95	rechtes Auge: conjunctivale Reizung, cilire Injektion, exsudative Iritis
9.7.57	Nr.94,95	rechtes Auge: beginnende Trübung der Hornhaut, die ciliare Injektion und Iritis sind stärker geworden
10.7.57	Nr.94,95	rechtes Auge: beginnende Vaskularisation
13.7.57	Nr.92,94,95	rechtes Auge: Reinjektion von 0,05 ccm des denaturierten Serums
14.7.57	Nr.92,94,95	rechtes Auge: stärkste Reaktion mit conjunctivaler und ciliarer Injektion der Bulbusgefäße, diffuser Trübung der Hornhaut und beginnender Vaskularisation
23.7.57	Nr.92,94,95	rechtes Auge: Bulbus weitgehend reizfrei und normalisiert

xxxxxxxxxxxx

5. Versuchsreihe

Serumspender: Mensch

Versuchstiere: Kaninchen

Nr.22; Gewicht: 2500 Gr.

Nr.93; Gewicht: 2700 Gr.

4.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm denaturiertem Serum
5.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: Hornhauttrübung noch nicht ganz verschwunden
6.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: Bulbus reizfrei
10.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: Conjunctivale Injektion und beginnende Entzündung der Iris
11.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: ciliare Injektion und beginnende Trübung der Hornhaut
12.7.57	Nr.22,93	rechtes Auge: die Corneatrübung ist stärker geworden, beginnende Vaskularisation
13.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: völlige Trübung der Cornea u. starke Vaskularisation
22.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: Abnehmen der Injektion und der Hornhauttrübung
28.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: Reinjektion von 0,05 ccm des denaturierten Serums
29.7.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: heftigste Reaktion mit conjunctivaler und ciliarer Injektion, diffuser Trübung der Hornhaut und erheblicher Vaskularisation
8.8.57	Nr.22, 93	rechtes Auge: Bulbus reizfrei und weitgehend normalisiert

XXXXXXXXXXXX

6. Versuchsreihe

Serumspender: Hund

Versuchstiere: Kaninchen

Nr.15; Gewicht: 2700 Gr.

Nr.47; Gewicht: 2650 Gr.

Nr.428; Gewicht: 2750 Gr.

- | | | |
|---------|--------------|---|
| 12.7.57 | Nr.15,47,428 | rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm
denateriertem Serum |
| 13.7.57 | Nr.15,47,428 | rechtes Auge: Trübung der Hornhaut noch
sichtbar |
| 14.7.57 | Nr.15,47 | rechtes Auge: Bulbus reizfrei |
| 15.7.57 | Nr.428 | rechtes Auge: Bulbus reizfrei |
| 18.7.57 | Nr.15,47 | rechtes Auge: conjunctivale und ciliare
Injektion, beginnende Iritis |
| 19.7.57 | Nr.428 | rechtes Auge: conjunctivale und ciliare
Injektion, beginnende Irisentzündung |
| 20.7.57 | Nr.15,47 | rechtes Auge: beginnende Trübung der
Hornhaut |
| 21.7.57 | Nr.428 | rechtes Auge: beginnende Trübung der
Cornea |
| | Nr.47 | rechtes Auge: beginnende Vaskularisation |
| 22.7.57 | Nr.15 | rechtes Auge: beginnende Vaskularisation |
| 29.7.57 | Nr.15,47,428 | rechtes Auge: Reaktion noch nicht völlig
abgeklungen |
| | | rechtes Auge: Reinjektion von 0,05 ccm
des denaturierten Serums |
| 30.7.57 | Nr.15,47,428 | rechtes Auge: sehr starkes Aufflammen
der Injektion der Bulbusgefäße mit diffu-
ser Corneatrübung und Vaskularisation |
| 10.8.57 | Nr.15,47,428 | rechtes Auge: Bulbus weitgehend reizfrei |

7. Versuchsreihe

Serumspender: Katze

Versuchstiere: Kaninchen

1. Gruppe

Nr.43; Gewicht: 2600 Gr.

Nr.0; Gewicht: 2700 Gr.

12.7.57	Nr.43, 0	rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm denaturiertem Serum
13.7.57	Nr.43, 0	rechtes Auge: noch bestehende Cornea- trübung
14.7.57	Nr.43, 0	rechtes Auge: Bulbus reizfrei
22.7.57	Nr.43, 0	rechtes Auge: keinerlei Reaktion
29.7.57	Nr.43, 0	rechtes Auge: Reinjektion von 0,05 ccm des denaturierten Serums
30.7.57	Nr.43, 0	rechtes Auge: äußerst heftige Reaktion mit starker conjunctivaler und ciliarer Injektion exsudativer Iritis, diffuser Trübung der Hornhaut und Vaskularisation
14.8.57	Nr.43, 0	rechtes Auge: Bulbus reizfrei

XXXXXXXXXXXX

2. Gruppe

Nr.52; Gewicht: 2500 Gr.

Nr.53; Gewicht: 2600 Gr.

Nr.54; Gewicht: 2300 Gr.

- | | | |
|---------|-------------|---|
| 12.2.59 | Nr.52,53,54 | rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm
denaturiertem Serum |
| 13.2.59 | Nr.52,53,54 | rechtes Auge: Trübung noch nicht ver-
schwunden |
| 14.2.59 | Nr.52,53,54 | rechtes Auge: Trübung nicht mehr sichtbar
Bulbus frei |
| 18.2.59 | Nr.52,53 | rechtes Auge: conjunctivale und ciliare
Injektion, beginnende Irisentzündung |
| 19.2.59 | Nr.54 | rechtes Auge: Conjunctivale und ciliare
Injektion mit Iritis |
| 19.2.59 | Nr.52 | rechtes Auge: beginnende Trübung der
Cornea, die Injektion ist stärker ge-
worden |
| 20.2.59 | Nr.53,54 | rechtes Auge: beginnende Hornhauttrübung
stärkere Injektion |
| 21.2.59 | Nr.52 | rechtes Auge: beginnende Vaskularisation |
| 22.2.59 | Nr.53 | rechtes Auge: beginnende Vaskularisation |
| 24.2.59 | Nr.52,53 | rechtes Auge: stärkste Vaskularisation |
| 24.2.59 | Nr.52,53,54 | rechtes Auge: Reinjektion von 0,05 ccm
des denaturierten Serums |
| 25.2.59 | Nr.52,53,54 | rechtes Auge: stärkste Reaktion mit
conjunctivaler und ciliarer Injektion
der Bulbusgefäße und diffuser Trübung
der Hornhaut |
| 7.3.59 | Nr.52,53,54 | rechtes Auge: weitgehend reizfrei |

8. Versuchsreihe

Serumspender: Kaninchen Versuchstiere: Kaninchen

Nr.51; Gewicht: 2500 Gr.

Nr.55; Gewicht: 2700 Gr.

Nr.56; Gewicht: 2700 Gr.

12.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: Injektion von 0,05 ccm denaturiertem Serum
13.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: Trübung der Hornhaut noch vorhanden
14.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: Bulbus frei
18.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: conjunctivale und ciliare Injektion mit beginnender Irisentzündung
19.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: beginnende Trübung der Hornhaut
20.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: Trübung und Injektion sind stärker geworden
21.2.59	Nr.55	rechtes Auge: beginnende Vaskularisation
22.2.59	Nr.51,56	rechtes Auge: beginnende Vaskularisation
23.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: stärkste Vaskularisation
24.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: Reinjektion von 0,05 ccm denaturiertem Serum
25.2.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: dichte diffuse Trübung der Hornhaut mit starker conjunctivaler und ciliarer Injektion der Bulbusgefäße und außerordentlich starker Vaskularisation
9.3.59	Nr.51,55,56	rechtes Auge: reizfrei und klar

XXXXXXXXXXXX

c) Versuchsergebnisse

Unsere Versuche, die also mit denaturierten Seren verschiedener Tiere an der Hornhaut von 25 Kaninchen in der beschriebenen Weise durchgeführt wurden, ergaben folgende Reaktionen:

Eine conjunctivale und ciliare Injektion der Bulbusgefäße, dichte Parenchymtrübung der Cornea vom Limbus her auf die Mitte der Cornea fortschreitend, starke Vaskularisation der Hornhaut und exsudative Entzündung der Iris.

Diese Erscheinungen sind ohne Zweifel anaphylaktischer Genese und die gleichen, die WESSELY 1911 beobachtete und die nach ihm als "WESSELYsches Phänomen" bezeichnet werden.

Wir konnten also durch unsere Versuche eine Keratitis anaphylactica im Sinne LÖWENSTEINS erzeugen.

Interessant ist, daß bei Injektion von denaturiertem Kaninchenserum, also Serum derselben Spezies, die gleiche anaphylaktische Reaktion auftrat. Im Gegensatz hierzu, konnten bei Versuchen, die verschiedene Forscher mit nur inaktiviertem Kaninchenserum anstellten, keine anaphylaktischen Erscheinungen beobachtet werden.

Unsere Versuchstiere zeigten am 6. bzw. 7. Tag post injectionem des denaturierten Serums eine conjunctivale Injektion der Bulbusgefäße die bald von einer cilliaren Injektion und exsudativen Iritis gefolgt war, am 8. bzs. 9. Tag die beginnende Trübung der Hornhaut und am 9. bzw. 10. Tag eine deutlich sichtbare Vaskularisation. Die Dauer dieser anaphylaktischen Reaktionen betrug zwischen 6 und 14 Tagen. Nach Reinjektion des gleichen Serums traten die anaphylaktischen Erscheinungen bereits nach 24 Stunden auf. Sie nahmen zwischen dem 9. und 15. Tag nach der Reinjektion ab.

Zur besseren Übersicht sei an dieser Stelle eine Tabelle angefügt, die den Zeitpunkt der Seruminjektion, des Auftretens der conjunctivalen Injektion der Bulbusgefäße, der beginnenden Hornhauttrübung etc. wiedergibt.

Nr.	Seruminjektion	Infektion der Bulbusgefäße	Beginnende Trübung d. Cornea	Beginnende Vaskularisation	Reaktions- dauer	Serum- Reinjektion	Reaktion d Reinjektion
58 59 61	<u>Rinderserum</u> } 16.5.57	Ø 7. Tag 7. Tag	Ø 8. Tag 8. Tag	Ø 9. Tag 9. Tag	Ø 14 Tage 14 Tage	Ø	Ø
63 68 69	<u>Schafserum</u> } 22.5.57	6. Tag 6. Tag 7. Tag	8. Tag 8. Tag 8. Tag	9. Tag 9. Tag 9. Tag	12 Tage 12 Tage 12 Tage	Ø	Ø
64 65 66	<u>Ziegenserum</u> } 27.6.57	6. Tag 7. Tag 7. Tag	8. Tag 8. Tag 8. Tag	9. Tag 9. Tag 9. Tag	8 Tage 9 Tage 9 Tage	} 15. Tag	} 16. Tag
92 94 95	<u>Taubenserum</u> } 2.7.57	Ø 6. Tag 6. Tag	Ø 8. Tag 8. Tag	Ø 9. Tag 9. Tag	Ø 7 Tage 6 Tage	} 11. Tag	} 12. Tag
22 93	<u>Menschenserum</u> } 4.7.57	6. Tag 6. Tag	7. Tag 7. Tag	8. Tag 8. Tag	12 Tage 12 Tage	} 24. Tag	} 25. Tag
15 47 428	<u>Hundenserum</u> } 12.7.57	6. Tag 6. Tag 7. Tag	8. Tag 8. Tag 9. Tag	10. Tag 9. Tag 9. Tag	14 Tage 11 Tage 12 Tage	} 17. Tag	} 18. Tag
43 0	<u>Katzenserum</u> 1. Gruppe } 12.7.57	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	Ø Ø	} 17. Tag	} 18. Tag
52 53 54	<u>Katzenserum</u> 2. Gruppe } 12.2.59	6. Tag 6. Tag 7. Tag	7. Tag 8. Tag 8. Tag	9. Tag 10. Tag Ø	10 Tage 10 Tage 8 Tage	} 12. Tag	} 13. Tag
51 55 56	<u>Kaninchenserum</u> } 12.2.59	6. Tag 6. Tag 6. Tag	7. Tag 7. Tag 8. Tag	10. Tag 9. Tag 10. Tag	12 Tage 11 Tage 12 Tage	} 12. Tag	} 13. Tag

Diskussion

Auf Grund unserer Versuche können wir demnach die von uns gestellte Frage: "Können Seren verschiedenster Tiere die ihre Artspezifität durch Denaturierung verloren haben, anaphylaktische Erscheinungen an der Hornhaut von Kaninchen hervorrufen" positiv beantworten. Es ist uns nämlich gelungen, mit denaturierten Seren von Mensch, Rind, Schaf, Ziege, Hund, Katze, Kaninchen und Taube, eine typische Keratitis anaphylactica an der Hornhaut von Kaninchen hervorzurufen.

Darüber hinaus aber zeigen unsere Versuche, bezüglich des zeitlichen Auftretens der anaphylaktischen Reaktion, neue Erkenntnisse auf.

Beruhend auf dem "Arthusphänomen" stellte WESSLEY seine Untersuchungen zur Anaphylaxie an der Hornhaut von Kaninchen mit inaktiviertem Rinder- und Pferdeserum an. Die sich aus seinen Versuchen ergebenden anaphylaktischen Erscheinungen hielten sich in regelmäßigen Zeitintervallen. Die ersten anaphylaktischen Symptome traten nach 12 - 14 Tagen auf.

Die gleichen Beobachtungen machten von SZILY und ARISAWA²³ und bestätigten damit das Auftreten der ersten anaphylaktischen Erscheinungen bei Verwendung von inaktiviertem Rinder- bzw. Pferdeserum 14 Tage nach der Serum-injektion.

KÖLLNER⁸, der ebenfalls Versuche zur anaphylaktischen Hornhautentzündung anstellte, beschreibt das injizierte Auge als reizfrei über einen Zeitraum von 5 - 9 Tagen. Nach dieser Zeit bemerkte er zunehmende ciliare Injektion und schließlich trat die diffuse Trübung der Cornea am 9. - 13. Tag auf, der dann eine stärkere Vaskularisation folgte. Damit bemerkte KÖLLNER das Auftreten anaphylaktischer Hornhauterscheinungen deutlich früher als die vorher genannten Autoren.

Soweit die Versuche mit inaktiviertem Rinder- und Pferdeserum.

Die späteren Versuche dann, die an der Universitätsaugenklinik in München unter Anleitung von MERTÉ von STIMPFL durchgeführt wurden, dienten der Feststellung, wie es sich mit der Anaphylaxie an der Hornhaut bei Anwendung inaktivierter Seren verschiedenster Tierarten verhält.

STIMPFL kam zu den Ergebnissen, daß bei Kaninchen als Versuchstieren, die conjunctivale Injektion 5 - 6 Tage nach der Seruminjektion auftritt, der dann am 10. bzw. 11. Tag eine Trübung der Hornhaut und Vaskularisation folgt.

Unsere eigenen Versuchsergebnisse die, wie erwähnt mit denaturierten Seren von Mensch und verschiedenster Wirbeltiere durchgeführt wurden, zeigen nun, daß die Zeitspanne zwischen Injektion des Serums und Reaktion - also dem ersten Auftreten anaphylaktischer Erscheinungen - wesentlich kürzer ist, als bei Injektion von nicht denaturierten Seren.

Damit konnten wir durch unsere Versuche nicht nur die gestellte Frage in der Form beantworten, daß zur Auslösung von anaphylaktischen Reaktionen an der Hornhaut von Kaninchen, die Artspezifität der verwendeten Seren nicht unbedingt eine Rolle spielt, sondern wir konnten darüber hinaus erkennen, daß denaturierte Seren in kürzerer Zeit an der Cornea anaphylaktische Symptome hervorrufen, als es bisher mit nicht denaturierten Seren beobachtet worden ist.

Zusammenfassung

Es sollte die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, festzustellen, ob die 1911 von WESSELY mit inaktiviertem Serum von Rind und Pferd, später von STIMPFL mit inaktivierten Seren verschiedenster Tierklassen aus entsprechenden Versuchen gewonnenen Erkenntnisse auch bei Anwendung von denaturierten Seren ihre Gültigkeit haben. Mit anderen Worten, wir wollten erforschen, inwiefern die Artspezifität verschiedener Seren einen Einfluß auf anaphylaktische Vorgänge an der Hornhaut von Kaninchen ausübt.

Wir stellten unsere Versuche mit dem Serum von Menschen und folgenden Wirbeltieren an: Rind, Schaf, Ziege, Hund, Katze, Kaninchen und Taube. Diese Seren hatten durch Vorbehandlung mit Formaldehyd und Alkohol nach einer von LANDSTEINER und JABLONSKI angegebenen Methode, ihre Artspezifität verloren.

Unsere Versuchsergebnisse zeigten, daß alle Versuchstiere nach intracornealer Injektion, bzw. Reinjektion von 0,05 ccm der denaturierten Seren, eine deutliche Keratitis anaphylactica mit den Symptomen der conjunctivalen und ciliaren Injektion der Bulbusgefäße, der

diffusen Trübung der Hornhaut der Vaskularisation und der exsudativen Iritis aufwiesen. Bedeutsam ist zu erwähnen, daß Kaninchen denen denaturiertes Serum ihrer eigenen Spezies injiziert wurde ebenfalls anaphylaktische Erscheinungen zeigten.

Es fiel uns auf, daß die Zeitspanne zwischen Serum-injektion und Reaktion, dh. die Inkubationszeit, bei Verwendung von denaturierten Seren kürzer war, als bei Injektion von nicht denaturierten Seren.

Die Tatsache, daß alle unsere Versuchstiere nach Injektion von denaturiertem Serum anaphylaktische Erscheinungen boten, läßt die Folgerung zu, daß der Besitz von Artspezifität keine notwendige Bedingung für die Antigenwirkung eines Eiweißstoffes ist. Der Artspezifität kommt demnach nicht unbedingt Bedeutung für die Auslösung der Keratitis anaphylactica zu.

Literatur

- 1) Amann, K. "Anaphylaktisches Verhalten des Kaninchen- und Pferdeauges im Experiment". Schweizer Med.Wschr. 614-621 (1955)
- 2) Arthus, M. "De L'anaphylaxie à l'immunité" Paris (1921)
- 3) Besredka, A. "Die lokale Immunisierung" (1926)
- 4) Bordet, J. "Traité de l'immunité" Paris (1920)
- 5) Doerr, L. Zeitschrift für Immunitätsforsch. II. Teil, 2 (1910)
- " " "Die Anaphylaxie" Bd.V,VI,VII,VIII Springer-Verlag (1950-1951)
- 6) Dold und Schieck "Immunität und Auge" Handbuch d.Ophth. Bd.VII (1932)
- 7) Hansen, K. "Allergie" Georg Thieme Verlag (1957)
- 8) Köllner "Untersuchungen über anaphylaktische Hornhautentzündung" Arch. f. Augenhk. Bd. LXXV, 183 (1913)
- 9) Landsteiner, K. "Die Spezifität der serologischen Reaktionen" Berlin (1933)
- 10) Landsteiner u. Jablons Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 618 (1914)
" 193 (1914)
- 11) Landsteiner u. Prasek Zeitschr.v.Immunitätsforsch.Bd.XX (1913)

- 12) v. Liebermann "Über Disposition, Immunität, Anaphylaxie"
Zeitschr.f.Immunitätsforsch.529 (1914)
- 13) Merté "Experimentelle Untersuchungen über
einige Probleme der Hornhautanaphylaxie"
Ein Beitrag zur Pathologie der Keratitis
parenchymatosa und zu deren Therapie.
München 1953
"Bericht der Deutschen ophthalmologischen
Gesellschaft" 58, 306 (1953)
"Bericht der Deutschen ophthalmologischen
Gesellschaft" 57, 317 (1951)
- 14) Obermayer u. Pick "Über die chem. Grundlagen der Arteigen-
schaften der Eiweißkörper"
Wien. klin. Wschr. Nr.12 (1906)
- 15) Pfeiffer "Über das verschiedene Verhalten der
Körpertemperatur nach Injektion und
Reinjektion von artfremden Serum"
Wien. klin. Wschr. Nr.1 (1909)
- 16) Pfeiffer u. Mita "Studien über Eiweißanaphylaxie"
Zeitschr.f.Immunitätsforsch.Bd.IV (1910)
"Zur Kenntnis der Eiweißanaphylaxie"
Zeitschr.f.Immunitätsforsch.Bd.IV (1910)
- 17) Riehm, W. Kli. Mbl. d. Augenhlk. 82.648 (1929)
- 18) Sattler "Untersuchungen üb. die Wirkung von
Blutserum nach Einspr. ins Auge"
Arch. f. Augenhlk. Bd. LXIV (1909)
- 19) Sauerbeck "Die Krise in der Immunität"
Kleinhard, Leipzig (1909)
- 20) Schieck "Immunitätsforschung im Dienste der
Augenheilkunde"

- 21) Stimpfl "Untersuchungen zur Frage der Verwend-
barkeit verschiedener artfremder Seren
zur Auslösung einer Keratitis Ana-
phylactica am Kaninchenaug unter
besonderer Berücksichtigung der
Papiererelektrophorese"
Dissertation München 1956
- 22) v. Szily Klin. Mbl. d. Augenhk. 15 (1913)
- 23) v. Szily u. Arisawa "Die Anaphylaxie in der Augenhk." (1914)
- 24) Thiele et Embleton Zeitschr. f. Immunitätsforsch. (1911)
- 25) Wessely Münchn. med. Wschr. 1427 (1911)
- 26) Zade "Anaphylaxie am Auge"
ref. Bericht über Augenhk. (1911)

L e b e n s l a u f

Am 26.5.1934 wurde ich als Tochter des praktischen Arztes Dr. med. Paul Peters und seiner Ehefrau Thea geb. Teupe in Duisburg geboren.

Von 1940 - 1944 besuchte ich die Volksschulen in Duisburg und Offenbach. 1945 - 1952 war ich Schülerin des Neusprachlichen Gymnasiums in Speyer am Rhein. Dort legte ich auch am 18.III.1952 mein Abitur ab. Am 21.IV.1952 immatrikulierte ich an der philologischen Fakultät der Universität Mainz. Im Sommersemester 1953 wechselte ich das Studienfach und studierte Medizin an den Universitäten München und Innsbruck. Am 6.XII.1958 legte ich an der Universität München mein medizinisches Staatsexamen ab.

Im Augenblick bin ich Medizinassistentin an der II. Universitätsfrauenklinik München.

